

**С. Г. Бурчинский, И. Ф. Рожелюк**

*Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

## **ВОЗМОЖНОСТИ И КРИТЕРИИ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ — ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИЙ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУП**

Рассмотрены современные проблемы фармакотерапии различных форм деменций. Обоснована концепция холинергической фармакотерапии как эффективного пути патогенетического воздействия на ослабление когнитивных процессов. Особое место в качестве инструмента лечебной стратегии нейродегенеративных и сосудистых форм деменций отведено ингибиторам ацетилхолинэстеразы. Подробно проанализированы особенности действия, клиническая эффективность и безопасность основных представителей данной группы средств — донепезила, ривастигмина, галантамина, и целесообразность их применения при деменциях в гериатрической практике.

**Ключевые слова:** деменции у лиц старших возрастных групп, фармакотерапия, ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Разработка средств и методов фармакотерапии всех форм деменций является одним из наиболее актуальных направлений в нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Это обусловлено значимостью проблемы болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СД) в инвалидизации населения старших возрастных групп. Сегодня ВОЗ рассматривает БА как одну из главных причин инвалидности и зависимости у старых людей. В частности, в США около 50 % лиц, находящихся в гериатрических учреждениях страдают БА и родственными заболеваниями, ведущими к той или иной степени слабоумия [30].

Украина по возрастному составу населения является одной из наиболее "старых" стран не только СНГ, но и Восточной Европы в це-

лом. Доля лиц пенсионного возраста в Украине составляет 23–25 % всей популяции, а согласно прогнозам демографов, до 2025 г. этот показатель превысит 30 % [11]. Поэтому проблема своевременной диагностики и эффективного лечения деменций различного генеза для отечественной медицины представляет особую актуальность.

В рамках скринингового исследования распространенности деменции у лиц старше 60 лет в отечественной популяции (Киев) выявлено, что частота встречаемости различных форм деменций у данной категории лиц составляет 10,4 % [2], т. е. примерно соответствует аналогичным показателям в развитых странах.

Что касается собственно сосудистой формы деменций, то здесь темпы роста заболеваемости также впечатляют — в среднем на 40 % за 5 лет [4]. Во многом это связано с увеличением частоты случаев инсульта, хронических нарушений мозгового кровообращения, являющихся ведущими факторами развития сосудистой деменции. При этом в Украине именно СД является наиболее распространенной формой деменции — на ее долю приходится 42 % [10], что связано с высокой частотой цереброваскулярной патологии и меньшей продолжительностью жизни по сравнению с развитыми странами, т. е. значительная часть населения Украины просто не доживает до возраста манифестации БА. Вместе с тем, в большинстве случаев при СД выявляется в той или иной степени и нейродегенеративный компонент, поэтому в клинической практике чаще встречаются не изолированные сосудистые, а смешанные формы деменций, что определяет терапевтическую стратегию у таких больных.

Не останавливаясь подробно на современных концепциях этиологии и патогенеза сенильных деменций, отметим лишь, что, как известно, ведущим нейрхимическим механизмом как старения мозга, так и развития деменций (БА, а также смешанных нейродегенеративно-сосудистых форм) является выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах [12, 26]. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции и гибелью нейронов. Увеличение концентрации ацетилхолина в мозге, в свою очередь, способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов, т. е. оказывает выраженный нейропластический эффект. Поэтому холинергическая фармакотерапия сегодня может рассматриваться в качестве реально обоснованного патогенетического воздействия на механизмы развития БА и других форм деменций у лиц старших возрастных групп [3, 7, 23, 26].

Фармакологическая стимуляция холинергической нейромедиации предусматривает активацию биосинтеза и выброса ацетилхолина (холин, лецитин), торможение его распада в синаптической щели (ингибиторы холинэстеразы), активацию рецепторного связывания. На сегодняшний день данный подход (при применении на ранних стадиях заболевания) в клиническом плане является наиболее эффективным с точки зрения торможения развития когнитивных нарушений и в наибольшей степени отражающим стратегию патогенетической терапии.

Однако и здесь существует своя дифференциация. Воздействие на пресинаптическое звено путем стимуляции биосинтеза ацетилхолина (холин, лецитин) в большинстве случаев оказывается неэффективным [5, 22]. Значительно большие надежды связываются с разработкой селективных агонистов постсинаптических  $M_1$ - и  $N$ -холинорецепторов, однако до широкого внедрения их в клиническую практику еще достаточно далеко. Поэтому наиболее известным и популярным инструментом фармакотерапии БА сегодня являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ).

На сегодняшний день именно ИАХЭ оказались единственной группой лекарственных средств, которые удовлетворяют требованиям клинической практики, т. е. способными оказывать клинически значимый терапевтический эффект при минимальном уровне побочного действия [1, 27, 29].

Использование ИАХЭ имеет своим следствием повышение синаптической концентрации медиатора и, соответственно, усиление физиологических эффектов, опосредуемых взаимодействием ацетилхолина с постсинаптическими холинорецепторами. Следует подчеркнуть, что данный способ стимуляции нейромедиации является, в известной мере, более "физиологичным", чем прямое экзогенное воздействие на рецепторные структуры и в большей степени позволяет регулировать степень выраженности желаемого эффекта, а значит, обеспечивать более прогнозируемый результат лечения.

Кроме того, под влиянием ИАХЭ снижается повышенная активность глутаматергической нейромедиации и, соответственно, ослабляется другое важное звено патогенеза деменций, связанное с избыточной активацией глутаматергических процессов в мозге [9], а также тормозится образование амилоида в мозге, ослабляются воспалительные процессы, имеющие важное значение при дегенеративной и сосудистой патологии, усиливается перфузия мозга, замедляется нарастание атрофии корковых структур [7, 23, 30].

Таким образом, ИАХЭ сегодня можно рассматривать как препараты не только заместительной, но и патогенетической, болезнь-модифицирующей терапии [7].

Однако первые попытки применения "классического" ИАХЭ — фозостигмина — при БА не привели к ожидаемым результатам и, кроме того, сопровождалась рядом серьезных побочных эффектов, связанных с гиперактивностью холинергической системы. Более оптимистичными выглядели результаты применения другого ИАХЭ — препарата такрин (тетрагидроаминоакридин), который положительно влиял на когнитивные функции и поведенческие расстройства [5, 17]. В то же время, в ряде исследований не отмечалась какая-либо положительная динамика при применении такрина даже на самых ранних стадиях дементного процесса [12]. Кроме того, такрин оказался весьма гепатотоксическим препаратом, а также вызывал расстройства функций желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея), что часто приводило к отказу от дальнейшего лечения.

Во многом недостаточная эффективность и побочные эффекты вышеуказанных средств могут быть связаны с отсутствием их селективного влияния на ЦНС по сравнению с действием на АХЭ периферических органов. В связи с этим значительные ожидания связаны с внедрением в клиническую практику селективных ИАХЭ "нового поколения" — донепезила, ривастигмина и галантамина.

**Донепезил** — пиперидиновое производное, селективно и обратимо ингибирует АХЭ и обладает высокой и избирательной тропностью к тканям головного мозга.

В отличие от других селективных ИАХЭ (ривастигмина, галантамина), донепезил является "чистым" ИАХЭ без сопутствующих эффектов в отношении других звеньев холинергической медиации (пре- и постсинаптических) [8], что может способствовать повышению безопасности при применении данного препарата, однако также, с фармакологической точки зрения, сужает широту клинико-фармакологических эффектов данного средства.

При клиническом использовании донепезила при БА было выявлено, что данный препарат, прежде всего, способствует улучшению внимания и регуляторных когнитивных процессов, которые связаны с функцией лобных долей, позитивной динамике показателей краткосрочной и долгосрочной памяти, зрительно-пространственных и речевых функций, но с меньшим влиянием на оперативную память и ориентирование [6, 16]. В то же время, влияние донепезила на психоэмоциональную сферу и поведенческие расстройства во многих случаях не является клинически значимым [14, 20], что ограничивает его ценность как препарата выбора в лечении клинических форм, сопровождающихся широким спектром психопатологических расстройств.

Что касается побочных эффектов при лечении донепезилом, то все они, преимущественно, связаны с проявлениями гиперактивации холинергических систем ЦНС и организма в целом, и достаточно типичны для всех препаратов ИАХЭ. Их можно разделить на 2 основные группы:

- 1) возникающие на этапе титрования дозы (в основном нарушения желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, диарея, диспепсия, а также анорексия, слабость, головокружение); в большинстве случаев они бывают легкими или умеренными и носят преходящий характер;
- 2) возникающие на этапе поддерживающей терапии (в основном нарушения ЦНС — возбуждение, инсомния, тревожность; сердечно-сосудистой системы — брадикардия, нарушения проводимости миокарда; мышечные спазмы) [5, 20].

Таким образом, донепезил сегодня, исходя из его механизмов действия и опыта применения в фармакотерапии деменций, следует рассматривать как эффективный "чистый" "активатор" когнитивных процессов с ограниченным воздействием на сопутствующую симптоматику при деменциях.

**Ривастигмин** является карбаматным производным с более широким механизмом действия. Данный препарат, помимо влияния на АХЭ,

также обладает ингибирующим действием в отношении фермента бутирилхолинэстеразы (БХЭ) (т.е. ацилхолинэстеразы), играющего, по современным представлениям, значимую, хотя и не до конца выясненную роль в процессах образования бета-амилоида при БА [15, 20]. Ривастигмин обладает, в целом, сопоставимой эффективностью с донепезилом в отношении влияния на когнитивную сферу, однако при этом более выражено улучшает внимание и ориентацию, а также обладает, в ряде случаев, нормализующим влиянием на расстройства поведения у пациентов с различными формами деменций, повышает уровень повседневной активности и способность к самообслуживанию [15, 29].

В целом, по принятым критериям эффективности антидементных средств ривастигмин вполне соответствует параметрам оптимальности выбора. Однако по критерию безопасности данный препарат уступает другим ИАХЭ, поскольку при его применении отмечается максимальная частота побочных эффектов среди препаратов этой группы [14, 25]. При этом наиболее часты гастроинтестинальные осложнения, нередко весьма выраженные — тошнота, рвота, диарея, анорексия, боль в животе, а также головные боли и головокружение [15], что может являться причиной отказа от лечения и, в конечном итоге, увеличением нагрузки на членов семьи и обслуживающий персонал.

**Галантамин** — это природное соединение, алкалоид, получаемый из клубней и цветов некоторых видов подснежника (*Galanthus*). Среди препаратов ИАХЭ галантамин характеризуется максимальной широтой влияния на холинергические процессы и, в частности, своеобразным, свойственным только данному средству действием в отношении Н-холинорецепторов, а также способностью обратимо ингибировать ацетилхолинэстеразу.

По современным представлениям, стимуляция Н-холинорецепторов приводит к улучшению когнитивных функций, памяти, психомоторных реакций [28, 32], т. е. возможность направленного влияния на Н-холинорецепторы представляется весьма ценным и перспективным направлением реализации стратегии холинергической фармакотерапии.

Под влиянием галантамина повышается чувствительность как пре-, так и постсинаптических Н-холинорецепторов к естественному медиатору — ацетилхолину [31], происходит активация рецептор-эффекторных реакций, а также усиливается выброс ацетилхолина из нервного окончания в синаптическую щель. В итоге, действие галантамина характеризуется влиянием на:

- а) процессы высвобождения и синаптического транспорта ацетилхолина,
- б) процессы рецепторного связывания,
- в) рецептор-эффекторные реакции.

Кроме того, важнейшей стороной механизмов действия галантамина, не свойственной другим ИАХЭ, следует назвать чрезвычайно важный в клиническом плане нейропротекторный эффект, достигаемый различными путями:

- а) стимуляцией процессов нейропластичности,
- б) торможением процесса апоптоза нейронов,

- в) снижением образования и накопления бета-амилоида в нейронах,
- г) ослаблением воспалительных реакций в мозге за счет блокады образования цитокинов клетками микроглии,
- д) антигипоксическим действием (предотвращением развития лактацидоза) [13, 24, 33].

В итоге, галантамин можно рассматривать не только с узкой точки зрения как препарат для коррекции когнитивных нарушений, но как на нейро- и геропротектор в широком смысле этого термина, тормозящий развитие возрастных изменений мозга, служащих фундаментом для последующего развития дементного процесса. Подобные свойства не характерны ни для одного из известных ИАХЭ, что повышает ценность галантамина с клинико-фармакологических позиций как инструмента фармакотерапии деменций.

В то же время доказательная база эффективности галантамина при БА и СД уступает таковой для донепезила и ривастигмина вследствие ограниченного количества клинических испытаний данного препарата, проведенных в современном формате рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований. Хотя сегодня имеются достаточно убедительные свидетельства эффективности галантамина в терапии БА [18, 21] и СД [19], следует отметить, что в целом сфера его клинического действия ограничена влиянием на когнитивные функции, не затрагивая психоэмоциональных и поведенческих расстройств, что сужает возможности применения галантамина при деменциях по сравнению с ривастигином, однако позволяет сопоставить их с таковыми для донепезила. К тому же при применении галантамина достаточно часто встречаются такие побочные эффекты как диспепсические расстройства, гипотензия и нарушения проводимости миокарда [25], что сужает возможности его практического применения и осложняет достижение комплайенса.

Таким образом, необходимо отметить, что сегодня препараты ИАХЭ остаются наиболее обоснованными и востребованными инструментами фармакотерапии деменций в гериатрической практике. Дальнейшее накопление мирового опыта применения данных средств у разных категорий пациентов с различными формами деменций и стадиями течения патологического процесса, изучение особенностей их клинико-фармакологических эффектов будет способствовать реальному прогрессу в борьбе с одной из важнейших форм патологии в современном обществе.

### Список использованной литературы

1. *Бачинская Н. Ю.* Болезнь Альцгеймера // Журн. неврології ім. Б. М. Маньковского. — 2013. — № 1. — С. 88–101.
2. *Безруков В. В., Полюхов А. М., Бачинская Н. Ю.* и др. Распространенность деменции среди жителей г. Киева старшего возраста, скрининговое исследование 2001–2002 гг. // Таврич. журн. психиат. — 2004. — 8, № 1. — С. 47–51.
3. *Бурчинский С. Г.* Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії // Рац. фармакогер. — 2010. — № 2. — С. 30–33.

4. *Волошин П. В., Мищенко Т. С., Дмитриєва О. В.* Судинна деменція // Мистецтво лікування. — 2004. — № 5. — С. 36–40.
5. *Гаврилова С. И.* Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — 320 с.
6. *Жариков Г. А., Калін Я. Б., Коліхалов И. В.* и др. Опыт применения арисепта (донепезила) в лечении болезни Альцгеймера // Болезнь Альцгеймера и старение. — М.: Пульс, 2003. — С. 76–87.
7. *Левада О. А.* Болезнь Альцгеймера: от патогенеза до современных стратегий модифицирующей терапии // *НейроNews*. — 2006. — № 1. — С. 18–22.
8. *Левин О. С.* Принципы долговременной терапии деменций // *Рус. мед. журн.* — 2007. — **15**, № 24. — С. 1772–1779.
9. *Маньковский М. Б., Бачинська Н. Ю., Демченко О. В.* та ін. Сучасні підходи до лікування хвороби Альцгеймера // Мат-ли наук.-практ. семінару "Актуальні проблеми когнітивних порушень при старінні" (Київ, 20–21 квітня 2006 р.). — Київ, 2006. — С. 52–73.
10. *Мищенко Т. С.* Деменция — это не нозологическая форма, а синдром // *НейроNews*. — 2009. — № 2/1. — С. 6–9.
11. *Фойгт Н. А.* Тривалість життя в похилому віці: еволюція, сучасність, перспективи. — К., 2002. — 298 с.
12. *Alzheimer's disease: Advances in etiology, pathogenesis and therapeutics.* — N.Y.: Jonh Willey & Sons, 2001. — 852 p.
13. *Arias E., Ales E., Gabilan N. H.* et al. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors // *Neuropharmacol.* — 2004. — **46**. — P. 103–114.
14. *Birks J.* Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Art. № CD005593.
15. *Birks J., Grimley E. J., Iakovidou V.* et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Art. № CD001191.
16. *Burns A., Rossor M., Hecker J.* et al. The effect of donepezil in Alzheimer's disease: results from a multinational trial // *Dementia Cognitive Geriatr. Disord.* — 1999. — **10**. — P. 237–244.
17. *Cummings J. L., Frank J. C., Cherry D.* et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease // *Amer. Fam. Physician.* — 2002. — **65**. — P. 2525–2534.
18. *Doddy R. S., Stevens J. C., Beck C.* et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* — 2001. — **56**. — P. 1154–1166.
19. *Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S.* et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial // *Lancet.* — 2002. — **359**. — P. 1283–1290.
20. *Farlow M. R., Cummings J. L.* Effective pharmacological management of Alzheimer's disease // *Amer. J. Med.* — 2007. — **120**. — P. 388–397.
21. *Galasco D., Kershaw P. H., Schneider L.* et al. Galantamine maintenance ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease // *J. Amer. Geriatr. Soc.* — 2004. — **52**. — P. 1070–1076.
22. *Gauthier S.* Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives // *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.* — 2001. — **25**. — P. 73–89.
23. *Gauthier S., Emre M., Farlow M. R.* et al. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2003. — **19**. — P. 707–714.
24. *Giunta B., Ehrhart J., Townsend K.* et al. Galantamine and nicotine have a synergistic effect on inhibition of microglial activation induced by HIV-1gp120 // *Brain Res. Bull.* — 2004. — **64**. — P. 165–170.

25. *Hansen R. A., Gartlehner G., Webb A. P.* et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Interv. Aging.* — 2008. — **3**. — P. 211–225.
26. *Hock C.* Biochemical aspects of dementia // *Dial. Clin. Neurosci.* — 2003. — **5**. — P. 27–34.
27. *Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H. P.* et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials // *Brit. Med. J.* — 2005. — **331**. — P. 321–327.
28. *Maelicke A., Schrattenholz A., Samochocki M.* et al. Allosteric potentiates ligands of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease // *Behav. Brain Res.* — 2000. — V. 113. — P. 199–206.
29. *McKnight C.* Switching cholinesterase inhibitors // *Geriatrics Aging.* — 2007. — V. 10. — P. 158–161.
30. *Mendez M. F., Cummings J. L.* Dementia. — Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. — 654 p.
31. *Samochocki M., Hoffe A., Fehrenbacher A.* et al. Galantamine is an allosterically potentiating ligand of neuronal nicotinic but not of muscarinic acetylcholine receptors // *J. Positron — Emission Tomogr.* — 2003. — **305**. — P. 1024–1036.
32. *Scott L. J., Goa K. L.* Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease // *Drugs.* — 2000. — **60**. — P. 1095–1122.
33. *Sobrado M., Roda J. M., Lopez M. G.* et al. Galantamine and memantine produced different degrees of neuroprotection in rat hippocampal slices subjected to oxygen-glucose deprivation // *Neurosci. Lett.* — 2003. — **365**. — P. 132–136.

Поступила 24.05.2016

**МОЖЛИВОСТІ ТА КРИТЕРІЇ ВИБОРУ ПРЕПАРАТІВ —  
ІНГІБІТОРІВ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ  
У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ДЕМЕНЦІЙ В ОСІБ СТАРШИХ  
ВІКОВИХ ГРУП**

**С. Г. Бурчинський, І. Ф. Рожелюк**

Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України, 04114 Київ

Розглянуто сучасні проблеми фармакологічної терапії різних форм деменцій. Обґрунтована концепція холінергічної фармакологічної терапії як ефективного шляху патогенетичного впливу на ослаблення когнітивних процесів. Особливе місце в якості інструменту лікувальної стратегії нейродегенеративних і судинних форм деменцій відведено інгібіторам ацетилхолінестерази. Детально проаналізовані особливості дії, клінічна ефективність і безпека основних представників засобів даної групи — донепезила, ривастигміна, галантаміна, та доцільність їх застосування при деменціях у гериатричній практиці.



**POSSIBILITIES AND CRITERIA OF CHOICE OF DRUGS —  
ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS IN TREATMENT  
OF DEMENTIA IN OLD AGE PEOPLE**

**S. G. Burchinsky, S. F. Rozheliuk**

State institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

The modern problems of pharmacotherapy of different forms of dementia have been reviewed. A concept of cholinergic pharmacotherapy as effective way of influence on cognitive decline has been grounded. A main attention paid to use of acetylcholinesterase inhibitors as an instruments of treatment strategy of neurodegenerative and vascular forms of dementia. Peculiarities of action, clinical efficacy and safety of main drugs of this group — donepezil, rivastigmine and galantamin, and expediency of its use in dementia in geriatric practice have been grounded.

**Сведения об авторах**

С. Г. Бурчинский — зав. отделом информационного анализа, к.м.н (bsg@geront.kiev.ua)

И. Ф. Рожелюк — с.н.с. отдела клинической физиологии и патологии нервной системы, к.м.н.